

t s1/5/1

1/5/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009390380 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1993-083859/199310

XRAM Acc No: C93-037225

New benzofuran carboxylic acid piperazide hydrochloride prepn. - by  
boiling methyl-benzofuran carboxylic acid with thionyl chloride, rem  
excess thionyl chloride and reacting with benzyl-piperazine

Patent Assignee: A MED PHARMACOLOGY RES INST (AMPH-R)

Inventor: KOZLOVSKAYA M M; VALDMAN A V; ZAGOREVSKII V A

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

| Patent No  | Kind | Date     | Applicat No | Kind | Date     | Week     |
|------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| SU 1074094 | A1   | 19920423 | SU 3479824  | A    | 19820730 | 199310 B |

Priority Applications (No Type Date): SU 3479824 A 19820730

Patent Details:

| Patent No  | Kind | Lan | Pg | Main IPC    | Filing Notes |
|------------|------|-----|----|-------------|--------------|
| SU 1074094 | A1   |     | 5  | C07D-405/12 |              |

Abstract (Basic): SU 1074094 A

In tests on white mice psychoactivating effect was twice as h  
that of the reference antidepressant (Imipramine). The cpd. also  
a more marked antidepressant effect in eliminating reserpine-indu  
behavioural depression in cats, reestablishing motivation without  
causing aggression. LD50 was 410-450 mg/kg. The cpd., namely  
3-methylbenzofuran- 2-carboxylic acid 4-benzylpiperazide hydrochl  
is synthesised by boiling 3-methylbenzofuran- 2-carboxylic acid w  
thionyl chloride. After separating off the excess thionyl chlorid  
resultant acid chloride is reacted with N-benzylpiperazine to yie  
new prod., whose structure is (I).

USE/ADVANTAGE - Possible use as antidepressant with greater  
acitivity than Imipramine. Bul.15/23.4.92

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; BENZOFURAN; CARBOXYLIC; ACID; PIPERAZIDE; HYDROCHLO  
PREPARATION; BOILING; METHYL; BENZOFURAN; CARBOXYLIC; ACID; THIONYL  
CHLORIDE; REMOVE; EXCESS; THIONYL; CHLORIDE; REACT; BENZYL; PIPERAZ

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-405/12

International Patent Class (Additional): A61K-031/34

File Segment: CPI

?



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU (11) 1074094 A1**

(51)  $\text{C } 07 \text{ D } 405/12, \text{ A } 61 \text{ K } 31/34$

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГНТ СССР

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



(21) 3479824/04

(22) 30.07.82

(46) 23.04.92. Бюл. № 15

(71) Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР

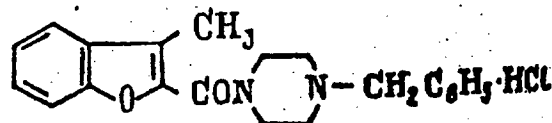
(72) А.Р. Вальдман, М.М. Коаловская, В.А. Загоревский, Л.А. Зыков, З.Д. Кирсанова, Н.А. Авдулов, В.В. Кушнарев, Д.Ю. Русаков, Н.И. Васетченкова, Т.А. Воронина и В.О. Никурадзе

(53) 547.722.03 (088.8)

(56) Машковский М.Д., Полежаева А.И. Андреева Н.И. Химико-фармацевтический журнал, 1979, № 6, с. 19-29.

(54) ГИДРОХЛОРИД 4-БЕНЗИЛПИПЕРАЗИДА 3-МЕТИЛБЕНЗОФУРАН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) ГИДРОХЛОРИД 4-БЕНЗИЛПИПЕРАЗИДА 3-МЕТИЛБЕНЗОФУРАН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ формулы



обладающий психотропной активностью.

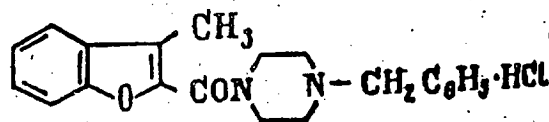
Изобретение относится к новому химическому соединению - гидрохлориду 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, обладающему психотропной активностью.

Указанное свойство предполагает возможность применения этого соединения в медицине.

Известен 4-бензилпиперазид бензофуран-2-карбоновой кислоты (бефуралин), обладающий антидепрессивной активностью.

Целью изобретения является расширение арсенала средств воздействия на живой организм.

Эта цель достигается новой химической структурой формулы I.



Соединение формулы I получают действием на 3-метилбензофуран-2-карбоновую кислоту хлористым тионилом с последующим удалением избытка хлористого тионила и взаимодействием полученного хлорангидрида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты с N-бензилпиперазином.

Пример. Гидрохлорид 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты.

CS **SU (11) 1074094 A1**

Кипятят 3,52 г (0,02 моль) 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты в 15 мл тионилхлорида в течение 1 ч. Избыток тионилхлорида отгоняют в вакууме, под конец три раза с добавлением абсолютного бензола. Остаток растворяют в 50 мл абсолютного бензола, к полученному раствору при перемешивании и охлаждении (температура бани от 0 до 2°C) прибавляют по каплям в течение 3-5 мин 3,52 г (0,02 моль) N-бензилпиперазина в 10 мл абсолютного бензола и смесь оставляют при комнатной температуре на ~16 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают абсолютным бензолом, получают 6,89 г (93,1%) гидрохлорида 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, т.пл. 230-231°C (разл., абсолютный спирт).

Найдено, %: C 68,11; H 6,25; N 7,76; Cl 9,40.

$C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

Вычислено, %: C 68,00; H 6,26; N 7,76; Cl 9,56.

R = 0,75 (TCX на пластинках DC-Alufolien Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 150 F 254 neutral, тип "T", метанол).

Фармакологические исследования проводились в опытах на беспородных кошках (самцы, весом 2,5-3,5 кг), белых мышах (18-20 г) и белых крысах (самцы, 200-250 г). Исследуемое вещество вводили энтерально однократно за 60 мин до начала опыта и повторно два раза в сутки в течение 4-15 сут.

Исследования показали, что гидрохлорид 4-бензилпиперазида 4-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты обладает отчетливым психотропным действием.

При изучении действия вещества по методу Персолта, используемому для выявления психоактивирующего эффекта, показано, что время иммобилизации (отказ от деятельности) мышей, помещенных в цилиндр с водой, сокращается на фоне оптимальных доз вещества в 4-5 раз (табл.1). По данному тесту активирующее действие вещества в два раза превышает эффект имипрамина (эталонный антидепрессант) проявляется в дозах, в 10 раз меньших по сравнению с бефуралином (антидепрессант, аналог по химическому строению) и в значительно большем

диапазоне доз (2,5-25 мг/кг) по сравнению с имипрамином и бефуралином. При хроническом введении (20 сут, по 5 мг/кг два раза в день) психоактивирующее действие вещества, выявляемое по тесту Персолта, сохранялось. Время иммобилизации сокращалось на 62%, что превосходило эффект бефуралина (сокращение времени иммобилизации на 45%).

На модели депрессии поведения избегания электрошокового раздражения по тесту Анисмана вещество показало высокую антидепрессивную активность при хроническом введении (10 сут, по 5 мг/кг два раза в день). Латенция реакции избегания сократилась в 1,5 раза, что несколько превышало эффект бефуралина (сокращение латентного периода в 1,6 раза).

На модели депрессии эмоционально-поведенческой активности у кошек, вызванной введением резерпина 0,1 мг/кг подкожно (оценка психофизиологических составляющих эмоционального поведения производилась по комплексному методу с учетом зоосоциальных отношений в группе животных, использовалась унифицированная форма учета проявлений эмоционального поведения по пятибальной системе) показана высокая активность вещества как антидепрессанта. Введение вещества в дозах 5-10 мг/кг в течение 2 сут (2 раза в день) полностью устраняло глубокую депрессию эмоционального поведения. Восстанавливалась мотивационная деятельность, реакции, связанные с достижением "цели" (пищи, мыши, выхода и др.). В меньшей степени устранялось психомоторное торможение.

Введение вещества кошкам (5 и 15 мг/кг) до резерпина (за 1,5-2 ч) предупреждает развитие депрессии эмоционального поведения.

В отличие от трициклических антидепрессантов (дезметилимипрамин, хлоримипрамин) вещество, оказывая антидепрессивное действие, не вызывает агрессивности, не усиливает конфликтность взаимодействия животных в группе. Соотношение страха и напряженности ослабляется (в дозах 5-15 мг/кг).

В опытах на мышах установлено, что соединение формулы I в дозе 25 мг/кг незначительно ослабляет

действие тетрабеназина (по тесту гипотермии) и незначительно ослабляет действие галоперидола (по антикаталептогенному эффекту) (табл.1). Данные свидетельствуют об умеренном центральном влиянии вещества на допамин и серотонинергические системы, измененные введением тест-веществ.

Представленные данные свидетельствуют о высокой эмоцио- и психотропной активности соединения формулы I. Важно, что психоактивирующее действие проявляется при введении данного соединения животным, находящимся в состоянии угнетения и депрессии (модулируемое психопатологическое состояние).

Поведение нормальных (интактных) животных мало изменяется на фоне тех же доз нового вещества, что свидетельствует об отсутствии выраженных побочных психотропных эффектов. LD<sub>50</sub> составляет 410-450 мг/кг. Как видно из данных табл.2, поведение нормальных животных в "открытом поле" на фоне соединения формулы I меняется незначительно, тогда как на фоне эталонного (бефуралин) угнетается. В дозах 25 и 50 мг/кг заявляемое вещество проявляет некоторое активирующее действие (увеличение числа актов груминга, вертикальной активности), тогда как бефуралин проявляет общеседативное действие.

Выявление нейрохимической направленности действия соединения формулы I было выполнено с использованием метода фармакологического анализа. Изучалось влияние вещества на накопление нейромедиаторов (норадреналина, допамина, серотонина) грубой синапсомембранной фракции мозга крыс и связывание вещества с модельными фосфолипидными мембранами (табл.3 и табл.4).

Для определения мембранотропности соединения оценивали его сродство к модельным фосфолипидным бислойным мембранам. Оценку осуществляли по изменению флуоресцентного зонда 1,8-АНО через 5 мин после добавления вещества на спектрофлуориметре с возбуждением флуоресценции при 360 нм и регистрации при 480 нм. Показано, что соединение формулы I

связывается с модельными фосфолипидными мембранами ( $K_c = 0,61 \text{ мкМ}^{-1}$ ;  $K_c \cdot N_{\text{уд}} = 18,2 \text{ мкМ}^{-1}$ ;  $\Delta F/\Delta C = 0,25 \text{ мкМ}^{-1}$ ). Суммарное сродство к этим мембранам по сравнению с бефуралином и имипрамином больше (табл.3)

При изучении влияния вещества по синапсомембранный транспорт нейромедиаторов мозга крыс установлено, что заявляемое вещество в используемых концентрациях в большей степени уменьшает накопление допамина, чем норадреналина и более всего серотонина. По влиянию на захват норадреналина и серотонина по активности близок к имипрамину, а по влиянию на захват допамина превосходит его в 1,5 раза. Бефуралин незначительно снижает накопление только норадреналина в данной концентрации. На серотонин и допамин практически не влияет в концентрации 50 мкМ.

В сравнении с известным и широко применяемым в психиатрии препаратом имипрамином (иминазин) соединение формулы I обладает более выраженным антидепрессивным действием на модели депрессии эмоционального поведения у кошек, вызванной введением резерпина. Восстанавливая мотивационную целенаправленную деятельность препарат не повышает агрессивности, не расширяет спектр проявлений отрицательных эмоций, что может наблюдаться при введении трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы. С увеличением дозы вещество оказывает легкое седативное и анксиолитическое, транквилизирующее действие, что расширяет сферу показаний для его применения (при эмоциональном напряжении, страхе). Вещество оказывает меньший эффект на ориентировочно-исследовательское поведение по сравнению с бефуралином, имеет менее выраженные проявления неврологического дефицита, малую токсичность. Терапевтическая широта значительно поражена по сравнению с имипрамином и бефуралином. Подобно имипрамину, вещество ингибирует захват допамина и мало влияет на захват норадреналина в отличие от имипрамина. Захват серотонина изменяется также в меньшей степени.

Т а б л и ц а 1

| Показатель  | Соединение формулы I               |          | Бефуралин      |          |
|---|------------------------------------|----------|----------------|----------|
|   | доза,<br>мг/кг                     | эффект   | доза,<br>мг/кг | эффект   |
| Психостимулирующее действие по методу Персолта  | 2,5                                | 37±19    | 2,5            | 125±16   |
|   | 5,0                                | 39±8     | 50             | 127±12   |
|   | 25                                 | 55±10    | 100            | 93±5     |
| Антагонизм с тетрабеназином (40 мг/кг) по гипотермическому эффекту (регистрация через 4 ч)  | 10                                 | 31,0±1,3 | 10             | 36,6±0,7 |
|   | 25                                 | 35,1±1,3 | 10             | 35,7±1,3 |
|   | 50                                 | 34,0±1,0 | 50             | 36,4±0,7 |
|   | Контроль (физиологический раствор) |          |                |          |
|   |                                    | 33,1±1,0 |                | 33,1±1,0 |
| Антагонизм с галоперидолом по антикаталептогенному эффекту (регистрация через 60 мин), % (за 100% принята длительность катаlepsии 60 с) | 10                                 | 44±9     | 10             | 27±6     |
|   | 25                                 | 38±2     | 25             | 22±5     |
|   | 40                                 | 104±17   | 50             | 35±0,7   |
|   |                                    |          |                |          |

Т а б л и ц а 2

| Испытуемое соединение | Доза<br>мг/кг | Горизонтальная активность | Вертикальная активность | Количество обследованных отверстий | Груминг |
|-----------------------|---------------|---------------------------|-------------------------|------------------------------------|---------|
| Контроль              |               | 100±27                    | 100±29                  | 100±26                             | 100±31  |
| Бефуралин             | 10            | 220±59                    | 80±28                   | 178±46                             | 96±30   |
|                       | 25            | 97±26                     | 54±15                   | 61±16                              | 33±10   |
|                       | 50            | 138±37                    | 150±43                  | 76±20                              | -       |
| Соединение формулы I  | 10            | 60±16                     | 150±43                  | 55±14                              | 280±27  |
|                       | 25            | 98±26                     | 101±43                  | 144±37                             | 169±52  |
|                       | 50            | 84±23                     | 192±56                  | 65±17                              | 300±93  |

П р и м е ч а н и е. За 100% принимали 80,2±22 пересеченных квадратов, 5,2±1,5 стоек, 12,8±3,3 обследуемых отверстий и 0,6±0,2 актов груминга за 3 мин.

Т а б л и ц а 3

| Испытуемое соединение | Концентрация (мкМ) | Захват, % от контроля |         |          |
|-----------------------|--------------------|-----------------------|---------|----------|
|                       |                    | норадреналин          | дофамин | сертонин |
| Контроль              | -                  | 100±0                 | 100±9   | 100±9    |
| Соединение формулы I  | 50                 | 60±7                  | 43±5    | 37±4     |
| Имипрамин             | 50                 | 57±6                  | 69±7    | 31±2     |

Т а б л и ц а 4

| Испытуемое соединение | Константа связывания $K_s$ , мкМ <sup>-1</sup> | $K_s \cdot N_{\text{уд}}^*$ , мкМ <sup>-1</sup> | Изменение флуоресценции $\Delta F/\Delta C$ , мкМ <sup>-1</sup> |
|-----------------------|--|---|---|
| Соединение формулы I  | 0,61   | 18,2  | 0,25  |
| Имипрамин             | 0,137  | 9,1   | 0,5   |

\*  $N_{\text{уд}}$  - удельное число центров связывания.

Редактор Т. Шарганова      Составитель Т. Ульбина  
Техред М. Моргентал      Корректор И. Эрдейи

Заказ 2310      Тираж      Подписное  
РЧИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101